

ЗД-14. КОНФОРМАЦИОННОЕ МНОГООБРАЗИЕ МОЛЕКУЛЫ МЕФЕНАМОВОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДАМИ ЯМР И GIAO

И. А. Ходов^{1,2}, К. В. Белов³, С. В. Ефимов², Л. А. Е. Батиста де Карвальо⁴

¹ Институт химии растворов им. Г. А. Крестова РАН,
153045, Россия, Иваново, ул. Академическая, 1

² Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18

³ Ивановский государственный университет, 153025, Россия, Иваново, ул. Ермака, 39

⁴ Коимбринский университет, 3026, Португалия, г. Коимбра, 3004-531.

E-mail: konstantinbelov31@gmail.com

Понимание конформационных свойств молекул является неотъемлемой частью исследования процессов кристаллизации на молекулярном уровне. Поэтому важно иметь точное знание о конформационном многообразии исследуемого объекта. В данной работе приведены основные результаты исследования конформационных свойств мефенамовой кислоты, одного из известных представителей класса нестероидных противовоспалительных средств.

Цель нашей работы – выявление преобладающих конформаций мефенамовой кислоты в органических растворителях. У всех известных на сегодняшний день полиморфных форм мефенамовой кислоты [1] имеются схожие механизмы образования кристаллов как за счет водородных связей между карбоксильными группами, так и за счет стерических факторов, находящихся в различных конформациях [2]. Изучение подобных структур стало возможным благодаря применению современного комплексного метода ЯМР-спектроскопии и квантово-химических расчетов калибровочно-независимых атомных орбиталей GIAO (gauge – included atomic orbital) [3]. В ходе работы нами обнаружены шесть конформеров молекулы мефенамовой кислоты. Данные конфигурации молекул были рассчитаны для газовой фазы, в которой они имеют равновероятную возможность существования и низкий энергетический барьер перехода. В растворе положение конформационных минимумов останется прежним, однако их значение изменится, что делает существование одного из конформеров наиболее вероятным. Для выявления такого конформера был применен комбинированный подход, который сочетает в себе методы ЯМР и компьютерного моделирования. На основании данного подхода выявлено, что преобладающая конформационная структура в растворе ДМСО совпадает с низкоэнергетическим конформером в газовой фазе.

Библиографические ссылки

1. Lee E. H., Byrn S. R., Pinal R. The solution properties of mefenamic acid and a closely related analogue are indistinguishable in polar solvents but significantly different in nonpolar environments // J. Pharm. Sci. Elsevier, 2012. Vol. 101, № 12. P. 4529.
2. Seetha Lekshmi S., Guru Row T. N. Conformational Polymorphism in a Non-steroidal Anti-inflammatory Drug, Mefenamic Acid // Cryst. Growth Des. American Chemical Society, 2012. Vol. 12, № 8. P. 4283.
3. Inversion of Population Distribution of Felodipine Conformations at Increased Concentration in Dimethyl Sulfoxide Is a Prerequisite to Crystal Nucleation / I. A. Khodov [et al.] // J. Pharm. Sci. Elsevier, 2014. Vol. 103, № 2. P. 392.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров, а также при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 16-53-150007, 17-03-00459 и 18-03-00255), федеральной целевой программы № RFMEFI61618X0097 и в рамках государственного задания (государственная регистрация № 01201260481).